Traitement des verrues

M. Streit, L. R. Braathen, H. M. Perroud

Introduction

Les suggestions ne manquent pas pour traiter les verrues: on trouve dans la littérature médicale uniquement la description de pas moins de 40 différents procédés pour faire disparaître les verrues [1] (tabl. 1). Ce but est le plus souvent atteint par la destruction du tissu atteint, soit par agression physique ou chimique. Il existe aussi des tentatives d'obtenir la disparition des verrues par immuno-modulation, par action anti-virale directe ou par psychologie. Il existe, en sus de ces procédés, toute une série de «recettes maisons» et d'autres procédés plus ou moins obscures dont le nombre devrait encore dépasser celui des traitements médicaux. Cette pléthore des traitements anti-verruqueux traduit notre impuissance: il n'existe aucun traitement efficace à 100%.

Certes, il existe des études concernant de nombreuses modalités, avec des taux de succès à première vue impressionnants. Mais les études contrôlées sont rares jusqu'à présent. Il faut tenir compte pour la majorité des études non contrôlées du taux de guérison spontanée de cette infection virale. De grandes études ont montré un taux de régression complète spontanée de 42% en deux mois. Ce taux monte à 53% à six mois, et à 65% à deux ans.

Un traitement réellement efficace doit donc faire ses preuves avec un taux de guérison significativement supérieur à celui de l'évolution spontanée. En 1998, Combenale n'a trouvé que l'injection intra-lésionnelle de Bléomycine et le traitement au laser-CO_2 en évaluant les résultats de 39 différents procédés [1]. Dans les guidelines pour le traitement des verrues de la British Association of Dermatology de 2001, la cryothérapie est considérée comme le traitement le mieux étayé suivi de la thérapie photodynamique, tandis que la bléomycine et l'acide salicylé sont considérées comme des modalités thérapeutiques piètrement documentées [2]. Malgré la publication de plusieurs études bien contrôlées ces dernières années sur de nouvelles modalités thérapeutiques, les affirmations sur l'efficacité thérapeutique des traitements des verrues doivent toujours être considérées avec circonspection; les dermatologues britanniques affirment eux-mêmes dans leurs guidelines: «No treatment has a very high success rate» [2].

Correspondance:
Prof. Dr. med. Lasse R. Braathen
Dermatologische
Universitätsklinik
Inselspital
CH-3010 Bern

Tableau 1. Méthodes de traitements anti-verrues.

Destruction tissulaire		
	Destruction par agents chimiques	
		Kératolytiques — Acide salicylé
		Kératolytiques — Vitamine A
		Corrosifs — L'acide monochloracétique
		Corrosifs — Solcoderm®
		Corrosifs — Nitrate d'argent
		Cytostatiques — Bléomycine
		Cytostatiques — 5-Fluorouracil
		Cytostatiques — Podophyolline/Podophyllotoxine
	Destruction par agents physiques	
		Cryothérapie
		Curettage
		Electrocoagulation
		Chirurgie
		Laser-CO_2
		Laser à couleur
		Thérapie photo-dynamique
Immuno-modulation		
		Interféron-α
		Dinitrochlorobenzole (DNCB) / Diphenylcyclopropenone (DCPC) / squaric acid dibutylester (SADBE)
		Cimétidine
Antiviraux	Cidofovir	
Méthodes alternatives		
		Homéopathie
		Suggestion
		Hypnose
		Guérison à distance

Conseils thérapeutiques généraux

Les traitements de verrues les plus variés peuvent avoir des résultats parfaitement satisfaisants dans des cas individuels. Le choix du traitement ou de la stratégie se fera également d'avantage en fonction de la situation clinique individuelle que de l'efficacité documentée dans la littérature.

Il faut pour cela tenir compte des points fondamentaux suivants:

– **But du traitement:** les verrues traitées devraient disparaître complètement et ne pas

récidiver. L'élimination virale serait souhaitable ou du moins le développement d'une immunité à vie. Le traitement ne devrait pas laisser de cicatrices [2].

- **Indication au traitement**: Toutes les verrues ne doivent pas être traitées. Les indications au traitement comprennent les douleurs, les limitations fonctionnelles, le risque de transformation maligne, la gêne cosmétique [2]. Le risque de dissémination de l'infection est également une indication, par exemple lors de verrues plantaires. Il faut également tenir compte chez les enfants des craintes de leurs parents, justement par exemple quant au risque de dissémination.
- **La compétence immunologique du patient**: Comme une réponse immunologique est importante pour de nombreux traitements, certaines options thérapeutiques s'avèrent inopérantes chez les patients immuno-supprimés.
- **L'âge des verrues**: Vu la tendance aux régressions spontanées chez les verrues de moins de 2 ans, l'on s'abstiendra dans la mesure du possible de les traiter ou l'on choisira une méthode avec le moins d'effets secondaires possibles. Les verrues durant depuis plus de deux ans seront d'emblées traitées plus agressivement [1].
- **L'âge du patient**: L'on choisira chez les enfants une procédure, utilisable autant que possible sans anesthésie.
- **Localisation**: Certaines modalités sont recommandables ou à déconseiller en fonction de la localisation.
- **Disponibilité de la méthode**: Toutes les méthodes ne sont pas partout disponibles. On emploie souvent primairement les méthodes aisément disponibles. Il existe différents produits à disposition sur le marché des traitements des verrues. Les tableaux 2 et 3 donnent un aperçu des différents produits énumérés dans le compendium 2001 des médicaments suisses avec l'indication de traitement de verrues. Cette liste est complétée par l'Abaisalbe (pommade bernoise contre les verrues) préparation magistrale qui a fait ses preuves dans notre clinique et qui peut-être commandée à la policlinique dermatologique de l'Inselspital. Les produits prêt à l'emploi énumérés contiennent un ou plusieurs principes actifs employés actuellement dans le traitement courant des verrues et qui seront passés en revue ci-dessous.
- **Compétence médicale**: La plupart des modalités thérapeutiques décrites ci-dessous demandent bien de l'expérience et une infrastructure particulière. C'est pourquoi elles sont le plus souvent réservées aux dermatologues. Le généraliste peut se servir des médicaments anti-verrues commerciaux disponibles sur le marché, les kératolytiques et les corrosifs essentiellement. Une connaissance des méthodes (les mieux) établies actuellement est cependant aussi utile pour le généraliste.

Traitement par agression chimique

Kératolytiques

Acide salicylé

L'acide salicylique (acide ortho-hydroxybenzoïque) est la substance kératolytique probablement la plus utilisée. La destruction de la couche cornée est obtenue par la lyse de la cohésion intercellulaire dans la strate cornée et une réponse immunologique est déclanchée par une légère irritation. L'acide salicylé en concentration entre 1 et 15% est associé à d'autres substances dans les préparations commerciales disponibles en Suisse. Des études ont été faites avec des concentrations allant de 1% à 60%. Un taux de guérison après 12 semaines de traitements de 67% pour les verrues des mains et de 84% pour les verrues plantaires a été obtenu dans les études anciennes [3]. Un taux de guérison significativement plus élevé que celui des guérisons spontanées a pu être démontré dans deux études contrôlées après 3 mois de traitement [4, 5]. L'acide salicylé est cependant associé à d'autres substances dans ces études. Il est intéressant de constater qu'il n'y avait plus de différence significative avec le taux de régression spontanée après un an [4]. La concentration ne semble pas jouer un rôle déterminant, des résultats similaires étant obtenus à toutes les concentrations dans presque toutes les études avec les concentrations les plus diverses [1]. L'activité de l'acide salicylé peut donc être résumée avant tout à celle d'une accélération des régressions spontanée durant les premières semaines du traitement.

Acide de vitamine A

Les acides de vitamine A (rétinoïde) agissent au travers des récepteurs rétinoïdes et permettent une normalisation de la prolifération épidermique et une différentiation lors de troubles d'hyperkératose. L'application topique de rétinoïde est recommandée lors de verrues planes, en l'absence d'études pour cette indication toutefois. Une étude valable a été effectuée il y a un certain temps déjà avec un pansement occlusif lors de verrues plantaires, mais le taux de guérison de 68% à trois mois ne peut être considéré comme significatif [6].

Substances corrosives

Acide monochloracétique
L'acide monochloracétique est un corrosif disponible commercialement en Suisse dans une solution de 50% (Acetocaustin®). Il est appliqué 2–3 fois avec une petite spatule sur la verrue, la peau saine étant protégée avec une pommade grasse. Il ne faut pas perdre de vue l'action corrosive extrême. La verrue traitée est recouverte avec un pansement, la croûte se détache en ôtant le pansement après quelques jours. Une étude a permis de mettre en évidence une action significative en association avec l'acide salicylé [5]. A noter comme inconvénient les fréquentes douleurs mentionnées par les patients.

Solcoderm®
Solcoderm® est un mélange d'acides organiques et inorganiques avec un pH inférieur à 1. L'acide nitrique dénature d'abord les protéines par une «cautérisation chimique». Une réaction oxydative limitée au tissu verruqueux suite à l'agression du nitrite doit fixer la dénaturation. Cette solution sous forme d'ampoule est à appliquer par un personnel médical. Le fabricant souligne la nécessité d'une application correcte avec dégraissage de la surface de la verrue au préalable avec de l'alcool suivi de l'application du produit à partir de la périphérie de la verrue. Une coloration jaune témoigne du début de momification de la verrue. La verrue momifiée doit ensuite tomber d'elle-même. Des études (non-contrôlées) effectuées dans les années 80 ont obtenu de très bons résultats avec un taux de guérison allant jusqu'à 90%. Après des applications répétées à intervalles entre une semaine et un mois [7, 8]. Le long temps d'application est certainement un inconvénient.

Nitrate d'argent
Les bâtons de nitrates d'argent provoquent également une cautérisation de la surface des verrues. Les pointes des bâtonnets enduits de nitrates d'argent et de potassium sont humidifiées et appliquées sur les verrues en épargnant les tissus sains environnants. L'application peut être répétées 2 à 3 fois par semaine. Une seule étude, mais contrôlée a pu mettre en évidence

Tableau 2. Médicaments anti-verruqueux commerciaux disponibles en Suisse en 2001: principes actifs et indications.

	Acéto-caustine®	Aldara®	Clabin®	Condyline®	Duofilm®	Grafco® bâtonnet de nitrate d'argent	Solco-derm®	Scholl Warzen-film Gel®	Verra-med®	Verru-mal®	Warix®	Waru-zol®	Warz-ab® Extor	Berner Warzen-salbe®
véhicule	*solution*	*crème*	*solution*	*solution*	*solution*	*subst. solide*	*solution*	*gel*	*solution*	*solution*	*solution*	*solution*	*solution*	*pommade*
nitrate d'argent **nitrate de potassium** **nitrate de cuivre**						X (75%) X (25%)	 X							
acide mono chloracétique **acide acétique** **acide nitrique** **acide lactique**	X (50%)		 X (5%)		 X (17%)		 X (5%) X (65%) X (5%)					 X (6%) X (2,8%)	 X (11%)	
acide salicylique **trétinoïne** **Résorcine**			X (15%) X (5%)		X (17%)			X (12,5%)	X (10%) X (1%)	X (1%)		X (7,5%)	X (10%)	X (13%)
Béta-naphtole **Olei thymi** **Phénole**														X (13%) X (13%) X (13%)
Podophyllotoxine **5-Fluorouracil**				X (5%)	X (5%)					 X (0,5%)	X (0,5%)			
Imiquimod		X (5%)												
Indications	verrues vulgaires	condyloma acuminata	verrues vulgaires	condyloma acuminata	verrues vulgaires	verrues vulgaires	verrues vulgaires, condyloma acuminata	verrues vulgaires	verrues vulgaires	verrues vulgaires	condyloma acuminata	verrues vulgaires	verrues vulgaires	verrues vulgaires

Tableau 3. Médicaments anti-verruqueux commerciaux disponibles en Suisse en 2001: mode d'emploi, contre-indications et prix.

	Acéto-caustine®	Aldara®	Clabin®	Condyline®	Duofilm®	Grafco® bâtonnet de nitrate d'argent	Solcoderm®	Scholl Warzenfilm Gel®	Verra-med®	Verru-mal®	Warix®	Waruzol®	Warz-ab® Extor	Berner Warzensalbe®
mode d'application	application 1–2 gouttes uniquement	application avec le doigt le soir, laisser agir durant la nuit	application 2–3× par jour	appliquer 2× par jour avec des cotons-tiges	appliquer quotidiennement au pinceau jusqu'à 4× à intervalle de minutes	contact avec bâtonnet humidifié	appliquer avec un capillaire de verre, masser avec un applicateur en plastique	application 1× / jour	application 2–3× / jour	application 2–3× / jour	application 2× / jour	application 2–3× / jour	application 2× / jour	1× / jour pour 24 heures, occlusivement
cycles de traitements	répétition 2–3× par semaine	3×/semaine pendant 16 semaines	oter quotidiennement après 3–4 jours la peau ramollie	3 jours suivants	quotidiennement	1–2×/semaine	uniquement (1 amp.)	quotidiennement pour 4 semaines	quotidiennement	quotidiennement	3 jours suivants	quotidiennement ôter après 4–5 jours	quotidiennement; ôter la pellicule cutanée après 3–4 jours	quotidiennement, après 3–4 jours ôter avec une lame de rabot
temps de latence jusqu'à la guérison	2–3 semaines	dans 16 semaines	?		6–12 semaines	?	2–3 semaines (2–4 mois entier)	?	3–6 semaines	6 semaines			2–3 semaines	?
précautions	protection de la peau saine avec une pommade		cave: diabète sucré	pas sur une surface étendue; contraception jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement		protéger la peau saine	pas plus que 2–3 cm^2	protection de la peau saine avec une pommade, cave: diabète sucré, trouble de perfusion	pas plus que 25 cm^2, cave: soleil	pas plus que 25 cm^2, cave: diabète sucré, trouble de perfusion	pas sur une surface étendue; contraception jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement	cave: diabète sucré, trouble de perfusion	cave: diabète sucré, trouble de perfusion	protéger la peau saine avec un pansement
contre-indications														
– visage	X		X		X	X							X	
– œil	X		X	X	X	X		X	X	X	X		X	
– muqueuse	X		X		X	X		X	X	X	X		X	
– génital	X		X		X								X	
– autres	tendance à la formation de chéloïdes	blessures ouvertes	peau lésée au préalable, nourrissons, petits enfants	blessures ouvertes		peau blessée	tendance à la formation de chéloïdes	nourrissions, petits enfants	dermatose aiguë, rosacée, peau blessée	pas aux matrices des ongles, nourrissons	blessures ouvertes	blessures ouvertes, verrues chevelues, petits enfants	blessures, verrues chevelues	
catégorie pour la grossesse	C	B	?	C	permis	C	B	?	C	D	C		?	?
allaitement	non	?	?	non	permis	(non)	?	?	non	non	non		?	?
quantité / emballage	1,8 mL	12 sachets à 12,5 mg	8 g	3,5 mL	15 mL	100 bâtonnets	5 amp., 0,2 mL	5 mL	13 mL	13 mL	3,5 mL	5,5 / 10 mL	10 mL	10 g
prix / emballage (Fr.)	15.85	182.30	4.90	55.45	6.40	23.20	88.95	?	15.75	15.15	61.20	11.– / 17.–	8.–	8.75

une action significative des bâtons de nitrates d'argent avec un taux de guérison de 43% contre 11% sous placebo, et ceci pour des verrues vieilles et tenaces [9].
Les bâtonnets de nitrates d'argent ne sont plus sur le commerce en Suisse depuis l'année dernière et doivent être commandés à l'étranger.

La pommade anti-verrues bernoise
L'Abai-Salbe contient plusieurs substances fortement irritantes. La pommade est appliquée sur la verrue avec un pansement occlusif en protégeant la peau environnante avec d'autres pansements. Les tissus ramollis se laissent ôter sans problème après quelques jours avec la curette à verrue. Les très bon résultats obtenus selon notre expérience n'ont cependant jamais été documentés par une étude. Il faut cependant reconnaître que l'exérèse mécanique supplémentaire joue un rôle probablement déterminant pour la guérison.

Cytostatiques

5-Fluorouracil
Le cytostatique 5-Fluorouracil (5-FU) agit comme anti-métabolite. La synthèse de l'ADN et de l'ARN est perturbée en raison de son analogie structurelle avec la Thymine (5-Methyluracil). Ceci provoque non seulement un trouble de croissance de tissus atteints par le VPH lors d'application locale, mais inhibe aussi directement la croissance virale. La résorption par la peau saine est négligeable, mais peut atteindre 20% de la substance lors de peau lésée. Le 5-FU est lui-même rapidement éliminé, mais un métabolite actif peut être retrouvé plusieurs jours durant dans le plasma. Il faut donc éviter de l'appliquer sur de trop grandes surfaces. Le 5-FU est employé depuis les années 70 pour le traitement topique des verrues. L'efficacité des solutions à 0,5% a pu être démontrée dans des études contrôlées avec un taux de guérison de 56% à 4 semaines versus 16% sous placebo pour les verrues cutanées [10], de 60% versus 27% sous placebo pour les condylomes acuminés [11]. Comme le 5-FU provoque des nécroses des les muqueuses, son application n'est conseillée pour les verrues génitales externes qu'en cas de résistance aux autres traitements. Les verrues intra-urétrales répondraient bien au traitement.

Podophylline/Podophyllotoxine
Podophylline est un extrait de racine de Podophyllum peltatum. Podophylline inhibe la mitose dans la métaphase par sa toxicité sur les fuseaux. Cette toxicité est due à sa liaison avec la tubuline qui forme dans le cytoplasme les micro-tubes des fuseaux de la mitose. La podophylline inhibe également la synthèse de l'ADN en bloquant le transport intra-cellulaire des nucléosides. La podophylline est disponible sous formes de solution à 20% pour le traitement des verrues génitales. Le mélange non standardisé de substances (comprenant la Podophyllotoxine, Desoxy-/Dehydropodophyllotoxine, Picrodophylline, Quercetine et Peltatine) contient des proportions variables de substances actives. C'est pourquoi il est préférable d'employer une préparation purifiée, chimiquement identifiée et standardisée de podophyllotoxine. Son utilité pour le traitement des verrues anogénitales a pu être démontrée dans plusieurs études contrôlées récentes. L'application deux fois par jour de solution à 0,5% de podophyllotoxine sur 3 jours consécutifs (selon l'utilisation préconisée pour Condyline®) a notamment permis de guérir 85% des condylomes acuminés après trois cycles de traitement [12].

Bléomycine
La bléomycine est un antibiotique extrait du Streptomyces verticillus, inhibant entre autres la mitose, la croissance cellulaire et la synthèse de l'ADN. En plus de son emploi en oncologie dans le traitement des cancers épithéliaux, des lymphomes et des tératomes, cette substance est également employée pour le traitement intra-lésionnel des verrues vulgaires depuis les années 70.
L'application intra-lésionnelle est effectuée soit par scarification (p.ex. avec une aiguille fourchée), par injection (avec une aiguille de taille 25–30), avec un dermo-jet (injection à haute pression), par ponctions multiples ou avec une machine à tatouer. La bléomycine provoque une apoptose des kératocytes et une restauration de l'épiderme dans des études de qualités très variables. Des études contrôlées ont cependant pu documenter une efficacité significative avec un taux de guérison de 80% après deux injections [13].
Nous recommandons d'abraser les verrues plantaires au scalpel jusqu'à l'apparition de saignements ponctiformes, suivis de l'injection verticale avec 1 à 2 tirs au dermo-jet. Un blanchissement du fond de la verrue et une douleur élective sont les signes d'une infiltration réussie. Il faut s'attendre à une légère réaction inflammatoire locale et à une douleur à la pression durant les premières 48 heures, à des hématomes et à des nécroses. La coûte se détache après 3–4 semaines. Il faut être prudent avec l'application sur les mains et surtout en raison de la possible apparition d'un syndrome de Raynaud sous bléomycine. Il faut à tout prix éviter d'appliquer la bléomycine à voisinage des ongles en raison du risque de dystrophie.
Comme les effets secondaires de la bléomycine sont dépendants des doses, il faut toujours employer des solutions fortement diluées p.ex. 15 mg de Bléomycine (15 UI) dans 50 ml de so-

lution de lidocaïne à 1% (correspondant à une concentration de 0,03%).

Traitement par destruction physique

Cryothérapie

La cryothérapie consiste en l'application de froid sur les verrues pour provoquer leur nécrose. Ce traitement a été introduit dans les années 70 par cryothérapie de contact (temps de contact entre 5 et 30 secondes). Aujourd'hui un spray ouvert d'azote liquide (Jet-Kryac) est souvent utilisé. L'azote liquide (point d'ébullition –196°) est appliqué environ une dizaine de secondes. Le temps de réchauffement donne une idée de l'efficacité de l'atteinte tissulaire, l'étendue de l'engelure latérale visible (lateral spread of freeze) sert de paramètre pour l'estimation de la profondeur de la gelure obtenue. Le traitement provoque une forte réaction exsudative durant plusieurs jours avec formation de vésicules après 24 heures. Il s'ensuit une nécrose sèche avec formation d'une croûte superficielle qui finit par tomber.
L'efficacité réelle de la cryothérapie est mal documentée, des études avec contrôle placebo sont par nature impossibles. Cette modalité est malgré cela considérée comme le traitement le mieux étayé selon les «guidelines» britanniques [2]! Les succès thérapeutiques avoisinent les 38–45% dans les études récentes après des applications répétées, ce qui est un résultat en fait médiocre [14, 15]. Ces études montrent tout de même qu'une application directe unique est suffisante sur les mains alors qu'un abrasement mécanique superficiel et une répétition du traitement après deux semaines est conseillée pour les verrues plantaires [1]. Les localisations problématiques telles les verrues péri unguéales sont souvent traitées ainsi. Mais il faut songer qu'une cryothérapie peut également provoquer des lésions irréversibles des matrices des ongles [16]. Les verrues plantaires ne devraient pas être traitées avec grande prudence, après consentement informé des patients, en raison des fortes réactions exsudatives. La cryothérapie agit probablement avant tout en accélérant les guérisons spontanées.

Curettage/électrocoagulation/chirurgie

Le curetage isolé des verrues n'apporte pas de résultats probants isolément [19], mais consiste une modalité de premier choix pour le traitement de mollusca contagiosa (après anesthésie locale).
Certes, l'électrocoagulation associée au curetage a de meilleurs résultats qu'un curetage isolé. Cette modalité nécessite cependant une anesthésie locale conséquente (est très douloureuse en cas d'anesthésie insuffisante). Le risque de cicatrices résiduelles rend cette modalité peu attractive.
L'excision de verrues est également à envisager lors de grandes verrues résistant au traitement. La chirurgie au scalpel n'est généralement pas recommandable pour les verrues vulgaires, en particulier pas pour les verrues plantaires en raison du long temps de guérison avec éventuelle immobilisation et formation de cicatrices [16].

Laser-CO_2

Le laser CO_2 émet dans le champ infrarouge à 10600 nm. Son action sur la peau est très superficielle avec transformation de l'énergie en chaleur pénétrant à moins de $^1/_{10}$ de mm. Un rayon non-focalisé provoque une coagulation (température d'environ 100°) lors de rayon focalisé une vaporisation (température d'environ 300°). Des mesures anesthésiantes sont indispensables. Les meilleurs résultats pour le traitement des verrues sont obtenus par une application continue dépassant les bords des verrues de 5 mm; un taux de guérison de 100% a été obtenu à six mois après 2–3 séances de traitement [17, 18].
L'inconvénient de cette méthode pour le traitement de verrues cutanées est la durée du temps de guérison, car il faut compter avec des troubles fonctionnels durant 2 semaines et des temps de cicatrisation de 2 à 6 semaines [1]. Ces inconvénients sont réduits pour l'épithélium de transition, où le traitement au laser-CO_2 est un traitement très efficace des verrues anogénitales. L'importance de l'anesthésie locale est là-aussi à signaler, une anesthésie locorégionale est souvent même nécessaire.

Laser à couleur

Le laser à couleur pulsé, avec émission d'une lumière de 585 nm, provoque une coagulation des vaisseaux sanguins dermiques et ainsi une ischémie au niveau des verrues. Ce procédé épargnant les tissus n'a presque aucun effet secondaire. Le taux de succès de traitement des verrues après des traitements répétés à un mois d'intervalle varie entre 45 et 92% [19–22]. Il faut encore attendre les résultats à long terme.

Thérapie photodynamique

Cette modalité consiste en l'application topique d'une substance photo-sensibilisante sur la verrue, habituellement l'acide 5-aminoavulique (ALA), qui est absorbé par les cellules pathologiques. L'éclairage consécutif par une lumière laser ou non provoque une nécrose tissulaire par photo-toxicité. Cette méthode a fait ses preuves dans le traitement des kératoses actiniques et des basaliomes. Des études récentes ont également pu mettre en évidence des résultats significativement supérieurs au thérapie-phototdynamique-placebo ou à la cryothérapie dans le traitement des verrues après application répétées de thérapie photodynamique (1–6 fois) [23, 24]. Cette modalité encore récente est déjà fortement encouragée dans les «guidelines» britanniques [2]; elle n'est pas encore très établie chez nous.

Immunothérapie

Immunothérapie locale

Les immunothérapies locales consistent en le déclenchement d'une réaction immunologique par des stimulations immunologiques locales au pourtour de la varice pour la détruire. Un eczéma local est provoqué par d'application répétée de substances, absentes dans la nature, déclenchant obligatoirement un eczéma de contact. Une action anti-virale spécifique pourrait être ainsi déclenchée.

Dinitrochlorobenzole (DNCB), la substance employée depuis le plus longtemps à cet effet, a été abandonnée en raison de son risque cancérigène. Le **Diphenylcyclopropenone (Diphencyprone ou DCPC**) est de nos jours surtout employé, entre aussi dans le traitement de l'alopécie areata. Trois semaines après la sensibilisation (au moyen d'une solution de 0,1% sous un pansement occlusif sur le dos durant 24 heures), la substance est appliquée quotidiennement à la concentration minimale provoquant un eczéma. Un taux de guérison de 85% est cité également pour les verrues anciennes [25].
Le **«squaric acid dibutylester» (SADBE)** a été employé avec succès chez les enfants dans une étude récente [26].
La liste des inconvénients comprend la nécessité la très longue durée d'application nécessaire, souvent des mois durant, le risque d'une généralisation de l'eczéma déclenché et celui de dépigmentation.

Interféron

Les interférons sont des glycoprotéines formées par les cellules comme mesure de défense lors d'infections virales. Les kératocytes produisent de l'interféron-α lors d'infection virale de la peau, dont l'action virale se manifeste avant tout par l'induction d'enzymes et de facteurs inhibant la croissance intracellulaire des virus. L'interféron-α sécrété dans l'interstice protège en outre les cellules avoisinantes de l'atteinte virale, jusqu'à ce qu'une défense cellulaire spécifique puisse être développée.
L'application intra-lésionnelle d'interféron-α-2B recombiné (IntronA®) avec un dosage de 1 Mio U 3×/semaine est employée dans le traitement des verrues [27]. Mais ce traitement ne s'est pas avéré plus efficace qu'un traitement placebo pour la thérapie des verrues ano-génitales, 80% des patients ressentant par contre des effets secondaires. L'interféron-α systémique a également été plus nuisible qu'efficace.

Imiquimode

L'imiquimode est un dérivé imidazo-chinolinique, à qui l'on attribue des propriétés immuno-modulatrices. L'imiquimode induit différentes cytokines, principalement chez les macrophages, mais également chez les kératocytes. L'induction d'interféron-α semble la plus importante, survenant probablement par la liaison de l'imiquimode aux récepteurs de surfaces des macrophages et des kératocytes, avec activation consécutives de tyrosinase et de la protéine-kinase C et induction de la transcription d'interféron-α. L'efficacité de l'imiquimode correspond donc en fin de compte à celle de l'interféron, à la différence près que l'interféron n'est présent qu'au lieu d'action souhaité [28].
L'imiquimode est disponible sur le marché sous la forme d'une crème (Aldara®) pour le traitement des verrues. La crème est appliquée par le patient avec ses doigts 3× soirs/semaine sur les verrues et doit agir 6–10 heures durant la nuit. Ce traitement est appliqué jusqu'à ce que guérison s'en suive, ou au moins durant 16 semaines [29]. Dans une étude randomisée avec contrôle placebo, qui a permis son autorisation d'enregistrement FDA,le taux de guérison des verrues ano-génitales après 16 semaines de traitement était de 50% chez tous les patients comparé à 16% sous placebo (72% chez les femmes contre 20% sous placebo) [30]. Les effets secondaires sont un érythème local chez 40% des patients et des érosions chez 11% des patients. Des études sont en cours pour le traitement des verrues cutanées. Les résultats dans notre centre sont positifs. Le traitement

qui est appliqué par le patient lui-même comme pour le traitement des verrues génitales, nécessite une bonne compliance, ne serait-ce qu'en raison de son prix élevé.

Cimétidine

On attribue de faibles propriétés immunomodulatrice au bloqueur H2 Cimétidine. Une efficacité a été postulée pour le traitement oral (3× 400 mg sur trois mois), mais elle n'a pu être vérifiée dans une étude contrôlée [31].

Traitements antiviraux

Le cidofovir est un analogue de nucléotide avec une efficacité prouvée contre les cytomégalovirus. Son emploi systémique est grevé d'une néphrotoxicité. L'emploi topique de cidofovir pour le traitement des verrues ne s'est pas encore établi pour l'instant, mais s'est montré efficace dans des cas isolés [32].

Méthodes alternatives

Homéopathie

Une efficacité significativement plus élevée que celles des placebos n'a pu être mise en évidence dans 2 études effectuées ces dix dernières années pour des médicaments homéopathiques (prescrits par des homéopathes) [33, 34].

Suggestion/hypnose

Les traitements suggestifs se basent sur la croyance de l'activité salutaire d'une substance, p.ex. sur l'efficacité d'un métal magique. Des études n'ont pu mettre en évidence avec certitude une différence avec un groupe contrôle. Mais il se pourrait tout à fait que des éléments suggestifs soient impliqués dans les résultats des traitements établis et ils doivent donc être encouragés [1].
Un succès thérapeutique significatif n'a non plus pu être mis en évidence pour l'hypnose [35].

Guérison à distance

Une étude contrôlée récemment publiée n'a pu mettre en évidence une efficacité pour l'intervention sollicitée d'un guérisseur à distance [36].

Vaccination

On recherche toujours de pouvoir mettre au point des vaccinations contre certaines types de VPH. Des particules non infectieuses des capsides protéiques L1 semblent prometteurs pour la vaccination prophylactique, alors que des vaccins à bases de protéines virales E6, E7 et E2 sont en voie de développement pour les cancers induits par VPH. A ce jour les études n'ont pas pu mettre des résultats satisfaisants en évidence.
Il est trop tôt pour savoir si une vaccination anti-VPH permettra un jour de supplanter les multiples efforts thérapeutiques dans la lutte contre les verrues, cet avenir semble en tous cas encore assez lointain.

Références

1 Combemale P, Delolme H, Dupin M. Traitement de verrues. Ann Dermatol Venereol 1998;125:443-62.
2 Sterling J, Handfield-Jones S, Hudson P. Guidelines for the management of cutaneous warts. Br J Dermatol 2001;144:4-11.
3 Bunney M, Nolan M, Williams D. An assessment of methods of treating viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. Br J Dermatol 1976;94:667-9.
4 Bart B, Biglow J, Vance J, Neveaux J. Salicylic acid in karaya gum patch as a treatment for verruca vulgaris. J Am Acad Dermatol 1989;20:74-6.
5 Steele K, Shirodaria P, O'Hare M, Merrett JD, Irwin WG, Simpson DI, et al. Monochloroacetic acid and 60% salycilic acid as a treatment of simple plantar warts: effectiveness and mode of action. Br. J Dermatol 1988;118:537-43.
6 de Bersaques J. Vitamin A acid in the topic treatment for verruca vulgaris. Dermatologica 1975;150:369-71.
7 Burri P. Treatment of naevi and warts by topical chimiotherapy with solcoderm. Dermatologica 1984: Suppl 1:52-7.
8 Hettich R. Solcoderm as a tool for the plastic surgeon. The treatment of verrucae. Dermatologica 1984; 168 Suppl 1:36-42.
9 Yazar S, Basaran E. Efficacy of silver nitrate pencils in the treatment of common warts. J Dermatol 1994;21:329-33.
10 Senff H, Reinel D, Matthies C, Witts D. Topical 5-fluorouracil solution in the treatment of warts – clinical experience and percutaneous absorption. Br J Dermatol 1988;118:409-14.
11 Weismann K, Kassis V. Treatment of condyloma acuminatum with 0,5% 5-fluorouracil-solutio. A double blind clinical trial. Z Hautkr 1982; 57:810-6.
12 Wang B, Wang B, Shao Y. A primary clinical trial of genital warts treated with domestic highly purified podophyllotoxin. Chung Kuo I Hsueh Kuo Hsue Yuan Hsueh Pao 1994; 16:122-5.
13 Vanhooteghem O, Song M. Place de la bléomycine intralésionelle dans le traitement des verrues. Ann Dermatol Venereol 1996;123:53-8.
14 Berth-Jones J, Bourke J, Eglitis H, Harper C, Kirk P, Pavord S, et al. Value of a second freeze cycle-thaw in cryotherapy of common warts. Br J Dermatol 1994;131:883-6.
15 Bourke J, Berth-Jones J, Hutchinson P. Cryotherapy of common warts at intervals of 1–2 and 3 week. Br J Dermatol 1995;132:433-6.

16 Rüdlinger R. Moderne Warzenbehandlung. Ther Umsch 1998; 55:498-501.
17 Mc Burney E, Rosen D. Carbon dioxide laser treatment of verrucae vulgaris. J Dermatol Surg Oncol 1984;10:45-8.
18 Mueller T, Carlson B, Lindy M. The use of carbon dioxide surgical laser for the treatment of verrucae. J Am Podiatr Med Assoc 1981; 70:136-44.
19 Kauvar A, McDaniel D, Geronemus R. Pulsed dye laser treatment of warts. Arch Fam Med 1995;4:1035-40.
20 Kenton-Smith J, Tan S. Pulsed dye laser therapy for viral warts. Br J Plast Surg 1999; 52:554-8.
21 Ross B, Levine V, Nehal K, Tse Y, Ashinoff R. Pulsed dye laser treatment of warts: an update. Dermatol Surg 1999;25:377-80.
22 Robson K, Cunningham N, Kruzan K, Patel DS, Kreiter CD, O'Donnell MJ, et al. Pused-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial. J Am Acad Dermatol 2000; 43:275-80.
23 Stender I, Lock Andersen J, Wulf H. Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid: a pilot study. Clin Exp Dermatol 1999;24:154-9.
24 Stender I, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf H. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double blind trial. Lancet 2000;355:963-6.
25 Buckley D, Keane F, Munn S, Fuller L, Higgins E, Du Vivier A. Recalcitrant viral warts treated by diphencyprone immunotherapy. Br J Dermatol 1999;141:292-6.
26 Silverberg N, Lim J, Paller A, Mancini A. Squaric acid immunotherapy for warts in children. J Am Acad Dermatol 2000; 42:803-8.
27 Syed T, Cheema K, Khayyami M, Ahmad S, Ahmad S, Ahmad S. Human leukocyte interferon alpha versus podophyllotoxin in cream for the treatment of genital warts in males. A placebo-controlled, double blind, comparative study. Dermatology 1995;191:129-32.
28 Dahl M. Imiquimod: an immune response modifier. J Am Acad Dermatol 2000;43:S1-5.
29 Edwards L. Imiquimod in clinical practice. J Am Acad Dermatol 2000;43:S12-7.
30 Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. Arch Dermatol 1998; 134:25-30.
31 Yilmaz E, Alpsoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double-blind study. J Am Acad Dermatol 1996; 34:1005-7.
32 Davis M, Gostout B, Mc Govern R, Persing D, Schut R, Pittelkow M. Large plantar wart caused by human papillomavirus-66 and resolution by topical codofovir therapy. J Am Acad Dermatol 2000;43: 340-3.
33 Labrecque M, Audet D, Latulippe L, Drouin J. Homeopathic treatment of plantar warts. Can Med Assoc 1992;146:1749-53.
34 Kainz J, Kozel G, Haidvogl M, Smolle J. Homeopathic versus placebo therapy of children with warts on the hands: a randomized, double-blind clinical trial. Dermatology 1996;193:318-20.
35 Spanos N, Stentstrom R, Johnston J. Hypnosis, placebo and suggestion in the treatment of warts. Psychosom Med 1988; 50:245-60.
36 Harkness E, Abbot N, Ernst E. A randomized trial of distant healing for skin wart. Am J Med 2000; 15:507-8.